



14 / Özel Sayı 1 / 2011 (57-61)  
14 / Suppl 1 / 2011 (57-61)

**Banu KURAN**

**İletişim** (Correspondence)

Banu KURAN

Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve  
Rehabilitasyon Kliniği, İSTANBUL

**Tlf:** 0 212 231 13 18-1424

**Faks:** 0 212 224 07 72

**e-posta:** banukuran@gmail.com

## DERLEME

### OSTEOARTRİTTE SUBKONDRAL KEMİKTEKİ DEĞİŞİKLİKLER

#### Öz

Osteoartrit (OA) eklem kıkırdağında harabiyet, subkondral kemikte mineralizasyon değişiklikleri, sinovya ve yumuşak dokuda patolojik değişiklikleri içeren bir “organ hastalığı”dır. Hastalığın patogenezinde ve tedavisinde daha çok kıkırdak üzerine odaklanılmıştır. Subkondral kemik, kıkırdak için mekanik bir temel sağlamakta ve beslenmesine yardımcı olmaktadır. Subkondral plak ve altındaki trabeküler tabakada meydana gelen dönüşümlerin kıkırdak dejenerasyonundan önce başlamış olabileceği varsayımı, OA patogenezinde kemiğin de daha yakından incelenmesini sağlamıştır. Subkondral plaktaki remodelasyon sırasında kollajen yapımının artması, ancak yeterince mineralize olamaması, kollajendeki  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  oranının bozulması, osteokalsin üretiminin artması, PTH uyarısına olan yanıtın azalması, PGE<sub>2</sub>, MMP ve kollajenaz seviyelerinin artması gibi normalden farklı osteoblast yanıtlarının, kıkırdaktaki biyokimyasal dejenerasyonu da tetikleyebileceği ileri sürülmüştür. Subkondral kemikteki artmış kemik döngüsünü baskılamak amacıyla bifosfonatlar ve kalsitonin olmak üzere, antirezorptif tedaviler üzerinde durulmakta ve OA üzerindeki etkileri incelenmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Osteoartrit; Kemik Remodelasyonu; Subkondral Mikrokırık

## REVIEW ARTICLE

### SUBCHONDRAL BONE CHANGES IN OSTEOARTHRITIS

#### ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is an “organ disease” that includes cartilage degeneration, mineralisation differences in subchondral bone, synovial and soft tissue changes. Pathogenesis and treatment approaches have been mainly focused on the disorders of the articular cartilage. Subchondral bone provides a mechanical base for the subchondral bone and also provides it with nutrients. The hypothesis that bone remodeling in the subchondral plate and trabecular bone below it precedes cartilage degeneration has prioritised the subchondral bone in the pathogenesis of OA. Increase in the synthesis of osteoid tissue, hypomineralisation of this newly formed matrix, the increase in the ratio of  $\alpha 1/\alpha 2$  in the collagen fibers, increased production of osteocalcin, PGE<sub>2</sub>, MMP and collagenase and decreased response to PTH are signs of abnormal osteoblast activity in OA. These abnormalities may trigger biochemical changes in the cartilage. In order to slow down the increased rate of subchondral bone turnover, administration of antiresorptives, mainly bisphosphonates and calcitonin, is considered in the treatment of OA.

**Key Words:** Osteoarthritis; Bone Remodeling; Subchondral Microfracture



Osteoartrit (OA) eklem kıkırdağında ve subkondral kemikte ilerleyici hasar meydana getiren, hafif şiddette sinovitin eşlik ettiği dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1). Primer nedenin ne olduğu henüz tam anlaşılmamış olmakla beraber bağ, menisküs, periartiküler kaslar, sinir ve subkondral kemikten herhangi birindeki sorun, eklem hasarı ile sonlanabilir. OA'daki subkondral kemik değişikliklerinin kıkırdak dejenerasyonundan önce, birlikte veya sonra mı başladığı konusu uzun yıllardır tartışılmaktadır. Genel olarak birbirinin tersi olan iki varsayım vardır. Bunlardan birincisi önce kıkırdak kaybı ve bunu takiben kemikte skleroz olduğu doğrultusundadır. İkincisi ise, 1960'lı yıllarda Johnson ve 1970'li yıllarda Radin ve Rose tarafından öne sürüldüğü gibi, eklem kıkırdağındaki bozulmanın subkondral sertliğin artmasına sekonder olarak geliştiği şeklindedir (2).

Kıkırdak hasarının göstergesi olan eklem mesafesinin daralması ile klinik semptomların arasında zayıf ilişki olması ve eklem binen aşırı yükü azaltmak için tibia osteotomisi uygulanan kişilerde iki yıl sonra kıkırdakta iyileşme görülmesi, OA'nın sadece kıkırdak hastalığı olmadığı görüşünü desteklemektedir (3). Kondrosentrik açıdan bakıldığında, eklem yüzeyindeki dikey çatlakların genellikle ilerlemediği görülmüştür. Eklemde fragmanite olması için derinlerde, yatay doğrultuda yarıkların da olması gerekir. Sadece dikey yönde fibrilasyon varsa, bu ilerleyici değildir.

OA etyolojisinde subkondral kemiğin de rol oynadığına dair pek çok çalışma yapılmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda yük binen yerlerde subkondral plağın kortikal tabakasının kalınlaştığı, bunun yanı sıra trabeküler kemik hacminin ve trabeküllerin kalınlığının da arttığı görülmüştür (4). Ancak bu bulgular eklemde her yerinde aynı şekilde değildir. Üstteki kıkırdağın durumuna göre, kemik hacmi ile trabekül miktarı arasındaki oran, eklemde yer yer değişiklik göstermektedir. İnsan çalışmalarında osteoartrit gelişimini başlangıçtan itibaren izlemek mümkün değildir. Bu nedenle subkondral kemikteki değişiklikleri incelemek için hayvan modelleri geliştirilmiştir.

Biyokimyasal, histolojik ve radyolojik olarak insan OA'sına en çok benzeyen model olan Dunkin-Hartley tipi "guinea pig" türünde OA kendiliğinden oluşur. Bu hayvan modelinde menisküs ile örtülü olmayan alanlarda artrit gelişmiştir. Histolojik olarak erken dönemde kondrositler bir araya toplanır ve subkondral kemikte değişiklikler başlar. Bunu, kıkırdak kaybı, fibrilasyon ve osteofit oluşumu izler.

#### **Mikrokırıkları ve Subkondral Skleroz**

Eklem kıkırdağı yüzeyel zon, geçiş (orta) zonu, derin zon ve kalsifiye kıkırdak zonu olarak dört tabakaya ayrılır. En derin tabaka olan kalsifiye kıkırdak tabakası, hiyalin kıkırdağı kortikal yapıdaki subkondral kemikten ayrılır. Bu tabaka

kıkırdağın kemikle bağlantısını sağlayan özellikler taşıyır. Sınırlayıcı durumundan ötürü kalsifiye kıkırdak tabakaya "Tidemark" denir. Kortikal yapıdaki subkondral kemiğin altında trabeküler kemik vardır. Eklem gelen tekrarlayıcı yükler sonucu subkondral kemikte mikro kırıklar meydana gelir. Mikro kırık, subkondral plağın altındaki trabeküler kemiğin hasarlandığının göstergesidir. Mikro çatlaklar ise hem subkondral plakta hem de kalsifiye kıkırdakta görülür ve subkondral plak hasarını gösterir. Düşük şiddetteki tekrarlayıcı yükler kıkırdak, kalsifiye kıkırdak ve subkondral plakta mikro çatlaklara neden olur. Mikro kırıkların önemi, kemiğin yeniden şekillendiği odakları stimule etmeleri ve kallus oluşumu yoluyla iyileşmelerindedir. Kallus oluşumunun kemik hacmini arttırdığı ve aynı zamanda yoğun bir şekilde mineralize olarak kemiği sertleştirdiği (skleroz) varsayılır. Eklemde tekrarlayan yükler altında kalması sırasında sert kemiğin bu yükleri absorbe edemeyeceği ve kıkırdağın hasar göreceği düşünülür. Bu durumu test etmek için koyun tibiasında subkondral kemik hizasına metal bir implant yerleştirilmiş ve birkaç yıl sonra kemik tekrar incelendiğinde metal implantın çevresinde kortikal yapıda kemik oluştuğu görülmüştür (5). Oluşan kemiğin kıkırdakta herhangi bir stres yaratıp yaratmadığını ölçmek amacıyla Burr ve arkadaşları tarafından oluşturulan modelde yeni oluşan kortikal kemiğin kıkırdak tabakanın derinlerinde %50'den fazla stres yaratmadığını göstermiştir. Bu kemik remodelasyon odakları, fazla yüklerin eklemde konsantrasyonunu engeller. Ayrıca kemik iliği ile eklem kıkırdağı arasındaki kapiller dolaşımı ve böylece biyolojik medyatörlerin girişini sağlayan kanalların oluşmasını da sağlar. Mikro çatlaklar ise kartilajenöz kıkırdak tabakadır. Çatlağın osteoklasttan zengin olması çatlak onarımı için rezorpsiyonu başlatmaları ile açıklanır. Rezorpsiyon, beraberinde onarımı da getirir ve yeni bir doku oluşur. Böylece, ikincil kemikleşme merkezlerinin aktivasyonu ile, yeni bir tidemark oluşur ve bu yeni sınır eklem kıkırdağına yakın bir yerdedir (3). Çatlaklar, kemik hücreleri arasındaki haberleşmeyi keser ve böylece hücre ölümüne neden olur (5). Bu durum eklem kıkırdağının incelmesinde ve OA gelişiminde önemli rol oynar. Mikrofraktürlere sekonder oluşan kallus birikiminin göstergesi olan subkondral sklerozun ise aslında normal bir süreç olup, kıkırdak dejenerasyonu ve OA'nın öncüsü olup olmadığı konusu tartışmalıdır.

#### **Kemik Döngüsü**

Avrupa'da 2745 kişi ile yapılan Rotterdam çalışması radyolojik olarak tespit edilen OA ile kemik yoğunluk artışı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada radyolojik OA, KMY'da %3-8'lik artış ile ilişkili bulunmuştur. MEDOS çalışmasında OA ile osteoporotik kırık arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmadan, OA'nın kadın ve erkekte kalça kırıklarına karşı koruyucu olduğu sonucu çıkmıştır (6).



OA'lı femur başlarında yapılan çalışmalar, PICP ve ALP ile izlendiği kadarıyla, Tip I kollajen sentezinin arttığını gösterir. OA'lı kişilerden alınan kemik tozlarında IGF-I, IGF-II ve TGF- $\beta$ 'nın kontrollere göre yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Bu belirteçler kollajen sentez artışının göstergesidir. Ancak yeni biriken bu kollajende yani osteoidde mineralizasyon miktarı düşüktür. Osteoid varlığı artarken kemik hipomineralize durumdadır. Kemik, gerilme direncini sağlayan kollajen dokudan ve bu dokunun sertliğini sağlayan hidroksiapatitten oluşur. Yeterince mineralize olmamış bu kemik dokusunun mekanik dayanıklılığı da azdır. Kollajen matrisin gerilme direnci ise piridinolinden çok pirol çapraz bağları ile ilişkilidir. Pirol /piridinolin oranı yüksek olan kişilerde trabekül yapısı kalınken tersi durumunda incedir. İnsan omuru ile yapılan çalışmalarda subkondral kemikteki zayıflıklar piridinolin seviyesinin pirole göre yüksek olması ile açıklanmıştır.

OA'da subkondral kemiklerindeki kollajen döngüsünün artmasında osteoblastların da rolü vardır. Osteoblastların sitokinlere ve büyüme faktörlerine normalden farklı yanıt verdikleri ve kırık proteoglikanlarını yıkabildikleri gösterilmiştir. Bu nedenle osteoblastların ürettiği kollajen incelenmiştir. OA'lı hastalarda Tip I kollajenin  $\alpha$ 1 zincirinin  $\alpha$ 2'den orta derecede fazla olduğu gözlenmiştir. Bu zincirin artması halinde kemiğin mekanik özelliklerinin nasıl değiştiği fare modelinde çalışılmış ve bu hayvanların mekanik gücünün yarıyarıya az olduğu bulunmuştur. OA'lı hastaların tibial subkondral kemiğinden yapılan çalışmalarda ALP aktivitesinin ve IGF-1 üretiminin artmış, PGE2 ve IL-6 seviyelerinin yüksek ve PTH reseptörlerinin azalmış olması, OA'te osteoblastların metabolik aktivitelerinin de normalden farklı olduğuna işaret eder (8).

OA'da kemikteki değişikliklerin sertleşen kırıkdağa sekonder olarak mı geliştiği yoksa kemikteki mikrokırıkların primer mi olduğu tartışması henüz çözümlenmemiştir. Ancak kemikte bir hasar olduğu ve bu hasarı onarmak için kemik döngüsünün arttığı bilinmektedir. Artmış metabolik aktivite, sintigrafik olarak da gösterilebilir. Subkondral bölgede kortikal tabaka kalınlaşırken trabeküller kemikte hipomineralizasyon görülür. Azalmış mineralizasyon kemik oluşumu ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasından olabilir. Çalışmalar, radyografide diz OA'sı olan kişilerde Tip I kollajen (N-telopeptid ve C-telopeptid) ve deoksipiridinolin gibi yıkım belirteçlerinin artması nedeniyle, kemikte yıkımın yapımdan daha ön planda olduğunu düşündürür. Kemik iliği lezyonu olan kişilerde de yıkım ürünlerinin miktarı artmıştır (9). Kemik döngüsü artarken kemik muhtevası ve subkondral kemik yoğunluğu azalır. Bu durum mikromimariyi de bozar ve trabekül sayısı ve bağlantısı (konnektivite) azalır. Buna karşın trabekül daha kalın ve tabak gibi düz görünümündedir (10). Ancak normal kemikten daha az katıdır (stiff) ve mineralizasyon oranı daha düşüktür. Ek olarak, endokondral

ossifikasyon yoluyla osteofit oluşumu ve subkondral skleroz görülür. Osteofit oluşumu, dejenerasyon kırıkdağın bazal tabakalarına penetre olan kan damarları, yani eklem kenarlarına yakın subkondral trabeküller kemikteki stres kırıklarının iyileşmesi sonucudur. TGF- $\beta$ 'nın osteofitlerde miktarının arttığı ve osteofit oluşumunu indüklediği gözlenmiştir (9).

Osteoartrit ile osteoporoz arasındaki ilişki Bellido ve ark. tarafından incelenmiştir (11). Yazarlar, tavşanda ovariectomy yaparak ve sonrasında glukokortikoid kullanarak osteoporoz oluşturmuşlar ve sonra post-travmatik OA meydana getirmişlerdir. Tavşanların OP, OA veya OP+OA olarak gruplandırıldığı çalışmada subkondral kemik doku, mineralize doku, trabekül kalınlığı, trabekül sayısı, trabeküller arası mesafe açısından incelenmiştir. OP+OA olan grupta mineralize kemik hacmi düşük, trabekül kalınlığı azalmış, trabeküller arası mesafe artmış bulunmuş, trabekül sayısında gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Subkondral plak kalınlığı azalmış, porozitesi artmıştır. Kemik rezorpsiyonunun bir başka göstergesi olarak, subkondral kemikteki OPG/RANKL oranı düşük bulunmuştur. Biyomekanik açıdan, oluşan kemiğin bükülmelere olan dayanıklılığının da azaldığı gösterilmiştir. Kemik remodelasyonunun artmasıyla kırıkdağ hasarının da hızlandığını göstermişlerdir. Yani bilinenin tersine, kemik dansitesinin düşük olması kırıkdağ hasarını azaltmak yerine artırabilir.

### Subkondral Plakta İnceleme

OA'nın erken döneminde trabeküller kemikte değişiklikler olurken subkondral kemikteki inceleme de dikkat çekicidir. İnterna ve ark. tarafından köpekte ön çapraz bağ ve menisektomi ile oluşturulan OA modelinde eklem medial ve lateral taraflarında farklı etkilenmeler görülmüştür (12). Kırıkdağ bütünlüğü histolojik olarak modifiye Mankin skoruna göre değerlendirilmiş, proteoglikan içeriği ve kemik mimarisi de incelenmiştir. Medial kompartmanda ciddi kırıkdağ hasarı görülürken lateral kompartmanda ılımlı hasar olmuştur.

Trabeküller yapıda ise kemik hacminin doku hacmine göre azaldığını, ancak bu azalmanın lezyonun olduğu medial kompartmanda değil lateralde daha belirgin olduğunu görmüşlerdir. Subkondral kemikteki inceleme ve porozite artışı ise medialde daha belirgindir. Lateraldeki trabeküller yapı değişikliklerine rağmen eklem mesafesinin daralmaması, varusa açılma nedeniyle eklem lateraline binen yüklerin daha az olması ile açıklanmaktadır. Medialdeki subkondral plağın incelenmesinde biyomekanik nedenlerin dışında kimyasal ilişkilerin de olduğu düşünülmektedir. Kırıkdağ ve kemik arasında bir sıvı akışı vardır. OA'da bu hidrolik ileti artar ve kemik döngüsünü arttıran RANKL, TNF $\alpha$  veya IL-6 gibi medyatörlerin geçişini artırabilir. Erken dönemde kemik rezorpsiyonu artarken geç dönemde kemik remodelasyonu ile subkondral kemik kalınlaşır skleroz oluşur.



Sonuç olarak, subkondral plağın incelmeye kırıkdağ hasarına sekonderken trabeküler kemikteki değışiklikler mekanik yüklenmeye bağıdır.

Sniekers ve ark. köpeklerde ön çapraz bağı lezyonu yoluyla dolaylı veya kırıkdağı çizerek doğrudan olmak üzere iki OA modeli oluşturmuşlardır (1). Yirminci haftada kırıkdağ hasarı ve subkondral plakta inceleme her iki durumda da görülmüştür. Ön çapraz bağı modelinde daha belirgin olmak üzere, her iki OA durumunda da subkondral plak kalınlığı az, kemik hacmi %20 daha az, trabekül kalınlığı da düşük bulunmuştur. Yazarlar subkondral plağın erken dönem OA'da incelendiğini, kronik OA'da ise kalınlaştığını belirtmişlerdir. Trabeküler kemik değışikliklerinin ÖÇB lezyonu ile oluşturulan OA modelinde daha belirgin olduğu ve değışikliklerin metafize kadar uzandığı tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucu subkondral plaktaki incelmeye OA'nın parçası olduğunu, trabeküler kemikteki değışikliklerde ise stabilitenin bozulması veya mekanik yüklenmenin etkisi olduğunu düşündürür. Ayrıca oluşturulan OA modellerinde ağrı nedeniyle eklem yük verilemeyeceği veya subkondral kemikteki mineralizasyon değışikliklerinde yük vermeme de etkisi üzerinde durulmaktadır.

Sonuç olarak, OA tedavisi belirlenirken kemik değışikliklerinden farklı mekanizmaların sorumlu olduğu unutulmamalıdır.

### Kemik İliğı Lezyonları

"Tidemark" olarak adlandırılan bu ara tabakada, gelen yüklerin etkisiyle intraosseöz venlerde basınç artar ve staz oluşur. Basıncın etkisiyle oksijen gerilimi azalır, karbondioksit ve laktat miktarı artar. Kemik iliğı lezyonlarının (KİL) kemik içindeki venlerde basıncın artması ve kemikteki oksijensizliğe sekonder gelişen lokalize enfarktılar olduğu da düşünülür (13). Kondrositler sinovyal sıvının difüzyonu yoluyla beslenirken, subkondral kemikteki hücrelerin beslenmesi iyi gelişmiş kapiller pleksustan olur. Mekanik yüklenme, mikrovasküller ve kemik döngüsündeki artma nedeniyle kemikte oluşan venöz hipertansiyon kan akımını azaltır ve vasküler bir disfonksiyona neden olur. OA'lı hastalarda prokoagulan faktörlerin arttığı, fibrinolizisin azaldığı da bilinmektedir (6). Bu durum venöz staza bağılı tromboz olasılığını ve OA'nın erken bulgularından olan fokal kemik nekrozlarına zemin hazırlar.

T2 ağırlıklı MRG'de görülebilen KİL, eklem ağrısı ile ilişkilidir. Subkondral kemik iliğindeki bu yer yer artmış sinovyal aktivitesi, sintigrafik olarak da gösterilebilir. KİL, basitçe "ödem" olarak tanımlanmakla beraber aynı zamanda fibrozis, osteonekroz ve/veya kemik remodelasyonunun da bir göstergesidir. OA'ya özgü olmayıp yetersizlik kırıklarında ve diğer farklı hastalıklarda görülebilir. Subkondral bölgede izo-

top tutulumu ile radyografide görülen skleroz arasında kuvvetli bir ilişki vardır. İzotop tutulumu olan odakların osteoartritin habercisi olduğu, tutulum olan hastaların %50'sinde OA'nın ilerlediği, sintigrafik tutulumun olmadığı olgularda ise 5 yıllık takipte OA'nın ilerlemediği gösterilmiştir (14).

Semptomatik OA'lı hastalarda menisküs dejenerasyonu ile KİL arasında kuvvetli ilişki vardır. Medial menisküs hasarı olan kişilerde medial tibiofemoral eklem aralığında büyük KİL gözlenmiştir. Menisküs lezyonlarının instabilite yaratarak ve yük dağılımını bozarak KİL'a neden olduğu düşünülür. Valgustaki dizlere nazaran varus dizlerinde, medial diz kompartmanında daha sık (%74'e karşın, %16) görülmeleri, mekanik yük ile kuvvetli ilişkili olduğunu gösterir (3).

Lezyonun dışındaki kemikle karşılaştırıldıklarında, kemik iliğı lezyonlarında kemik hacmi ve trabekül kalınlığı daha fazladır. Trabeküller çubuğa benzer şekilde değil yassı plak şeklindedir. Ancak dokunun mineral yoğunluğu düşüktür. KİL'in olduğu yerdeki trabekül tapısındaki bu değışiklikler proksimal tibiada yaşa bağılı değışikliklerden farklıdır. Yaş bağılı değışikliklerde trabekül inceler ve plak tarzındaki yapı çubuk tarzındaki yapıya dönüşür (9). Trabeküler kemiğin mekanik özellikleri kemik hacmine göre değışir. Yassı plak oluşumunun kemiğin kuvvetini artırması beklenir ancak OA olan kemikte bunun tersi doğrudur. OA'sı ve osteoporozu olan kişilerde yapılan çalışmalarda femur başından örnekler alınmış, osteoartrit kemiğin daha yavaş sertleştiği ve madde yoğunluğunun az olduğu görülmüştür. Ayrıca madde yoğunluklarının bölgesel farklılıklar gösterdiği görülmüş ve bunun kemiğin, gelen yüklerle karşı farklı duyarlılıkta olduğu anlamına geleceği ileri sürülmüştür.

### Bifosfanatların Etkisi

Hayvan modelleriyle yapılmış çeşitli çalışmalarda kemik döngüsünü baskılamak için bifosfanat (BP) verilmiş ve etkisi araştırılmıştır. Risedronat dahil, azot içeren bazı antirezortptiflerin artrit gelişimini engellediği ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı görülmüştür. Ön çapraz bağı lezyonu yaparak oluşturulan sıçan OA modelinde alendronatın benzer iyileştirici etkileri histolojik olarak gösterilmiştir. Histolojik düzelenmenin yanı sıra kemik döngüsü ve kırıkdağ yıkım belirteçleri de azalmıştır (15). Ancak OA'nın erken dönemlerinde BP vermenin rezorpsiyonu azalttığı, geç dönemde ise daha fazla sklerozu engellediğine dair deliller çok kuvvetli değildir. Ding ve arkadaşlarının "guinea pig" hayvan modelinde alendronatı 10 ve 50 mikrogram/kg dozunda enjekte etmişlerdir (10). Alendronat verilen grupta subkondral plak kalınlığı artmış, buna rağmen kemiğin elastikiyeti bozulmamış olmakla beraber kırıkdağ hasarı da artmıştır. Anjiyogenezisi engelleyen ve antienflamatuvar etki gösterdiği bilinen bifosfanatların kondrosit, sinovya hücresi ve kemik hücresinde nasıl etkiler gösterdiği halen araştırılmaktadır. Erken OA'da kalsitonin ile



yapılan çalışmalar, kemik rezorpsiyonunun azaltılmasının kırıldak hasarını da azalttığını göstermektedir (16).

## KAYNAKLAR

1. Sniekers YH, Intema F, Lafeber FPJG, et al. A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008;9:20.
2. Radin EL, Parker HG, Pugh JW, Steinberg RS, Paul IL, Rose RM. Response of joints to impact loading. III. Relationship between trabecular microfractures and cartilage degeneration. *J Biomech* 1973;6:51-7.
3. Brandt KD. Defining osteoarthritis: What it is, and what it is not. *J Musculoskeletal Med* 2010; 27(9):338-57.
4. Day JS, Van der Linden JC, Bank RA, Ding M, Hvid I, et al. Adaptation of Subchondral Bone in Osteoarthritis. *Biorheology* 2004;41:359-68.
5. Burr DB. The importance of subchondral bone in the progression of osteoarthritis *J Rheumatol* 2002;70:77-80.
6. Sinigaglia L, Varenna M, Casari S. Bone involvement in osteoarthritis. *Sem Arth Rheum* 2005 Jun;34(6 Suppl. 2):44-6.
7. Bailey AJ, Mansell JP, Sims TJ, Banse X. Biochemical and mechanical properties of subchondral bone in osteoarthritis. *Biorheology* 2004;41:349-58.
8. Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 2004;12:S34-8.
9. Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G, et al. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Research & Therapy* 2009;11(1):1-9.
10. Ding M, Danielsen CC, Hvid I. The effects of bone remodeling inhibition by alendronate on three dimensional microarchitecture of subchondral bone tissues in Guinea pig primary osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 2008;82:77-86.
11. Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Subchondral bone microstructural damage by increased remodeling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12(4):R152.
12. Intema F, Hazewinkel HA, Gouwens D, et al. In early OA, thinning of the subchondral plate is directly related to cartilage damage: results from a canine ACLT-menisectomy model *Osteoarthritis and Cartilage* 2010;18:691-8.
13. Abramson SB, Mukundan A. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:227.
14. Buckland-Wright C. Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography *OsteoArthritis and Cartilage* 2004;12:S10-9.
15. Karsdal MA, Leeming DJ, Dam EB, et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16:638-46.
16. Nielsen RH, Bay-Jensen AC, Byrjalsen I, Karsdal MA. Oral salmon calcitonin reduces cartilage and bone pathology in an osteoarthritis rat model with increased subchondral bone turnover *Osteoarthritis and Cartilage* 2011 Jan 18 (PMID:21251986).